

出國報告(出國類別：出席國際會議)

參加「第 52 屆藥物資訊(DIA)年會 暨參訪必治妥施貴寶藥廠

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署 藥品組

姓名職稱：王兆儀組長、林意筑科長、楊雅婷審查員

派赴國家：美國

出國期間：105 年 6 月 25 日至 7 月 3 日

報告日期：105 年 9 月

摘要

「藥物資訊協會 (Drug Information Association, DIA)，近年更改協會名稱為 Develop, Innovate, Advance」是一個由各國產、官、學、研等單位會員自發組成推動的科學協會，所舉辦之 DIA 年會為全球藥物研發資訊與藥政法規管理之最大會議，會員藉此機會交流溝通，促成合作。2016 年第 52 屆 DIA 年會於美國費城舉行，衛生福利部食品藥物管理署稿件受大會肯定，藥品組王組長兆儀受邀發表演講 Regulation of Cell Therapy Products in Asia，分析美歐日韓星之細胞治療產品管理架構，並且分享我產品開發現況與審查觀點。另外，我方並藉著各國主管機關齊聚 DIA 年會的機會，與國際法規單位面對面洽談國際合作交流事項。行程最後，藉地利之便，參訪必治妥施貴寶公司 (Bristol-Myers Squibb Company) 位於紐澤西州的研發實驗室，透過簡報介紹、參訪實驗室、及問答，了解該公司架構、研發創新策略、現況及規劃，並對我國的快速審查機制、基因治療及兩岸策略進行意見交流。

目次

壹、目的背景介紹-----	4
貳、行程表與過程紀要-----	6
一、行程表-----	6
二、過程紀要-----	7
參、心得與建議-----	22
肆、附錄-----	26
一、王組長演說會議簡報-----	26
二、美國費城當地新聞媒體報導-----	30

壹、 目的與背景介紹

藥物資訊協會(Drug Information Association, DIA)成立於 1964 年，會員多達 1 萬 8 千多名，來自 80 餘國的政府主管、法規單位、學術單位、生技醫藥研發公司、製藥業者、委託研究(CRO)公司、醫藥軟硬體設備業者，與各種醫藥相關組織團體。每年 DIA 年會齊聚各國醫藥相關組織，在各論壇發表與討論研發及管理現況，擺設攤位展示成果，是全球藥物法規管理與產品研發之最大交流平台，甚受各國重視，我國也一向極為重視出席本會。

今(2016)年為第 52 屆藥物資訊協會年會，6 月 26~30 日於美國費城舉行，參與者超過 7000 人，會場同時有 470 個展覽攤位，研討主題分類計 22 項(22 tracks)，再區分議題超過 200 項，各議題分別由 2-3 位各界代表發表演講，超過 800 場次演講，每項議題至少包含法規單位、學術單位或醫療單位、產業界各一位講者，再加上一位引言人，讓題目都能包含多元觀點，創造多面向對話的可能。重要藥政主管機關如美國 FDA、歐盟 EMA、日本勞働厚生省 MHLW 與 PMDA、加拿大 Health Canada 皆派員出席。我方今年受邀於會上演講，分析國際(美歐日韓星)對細胞治療產品的管理，並介紹我國細胞治療產品管理與審查觀點。今年我國發表極具前瞻性之新興生技產品管理議題，清晰地分析美歐亞對細胞治療的管理差異，頗受與會者好評，大幅提升我國藥政管理之國際能見度與影響力。

我國並依往例，由醫藥品查驗中心(CDE)協助於展場設立攤位，發放文宣與影片，向國際介紹我國最新醫藥品管理及友善的臨床試驗環境，今年主題為展示並推廣「台灣臨床試驗資訊平台」(TaiwanClinicalTrials.TW)中英雙語網站，具體呈現台灣臨床試驗充沛的能量，以及與國際零時差的競爭力。另外也發表「台灣的銜接性試驗現況」(Bridging Study Evaluation in Taiwan)、「台灣法規政策對臨床試驗發展的衝擊」(The Impact of Regulatory Policy on the Development of Clinical Trials in Taiwan)兩篇海報論文。

年會舉行期間我國並與加拿大「衛生部治療用品管理局 (Therapeutic Products Directorate, Health Canada)」及日本「厚生勞働省 (Ministry of Health, Labor, and Welfare, MHLW)」、「獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構 (Pharmaceuticals and

Medical Devices Agency, PMDA)」重要成員，洽談國際合作交流事宜，期望台灣藥政管理能夠與時俱進。

為了增進和各國與會者更深的情誼，衛生福利部食品藥物管理署、醫藥品查驗中心與駐紐約台北經濟文化代表處於會議期間，舉辦「台灣之夜(Taiwan Night)：法規科學專家學者聯誼晚宴」，邀請各國嘉賓齊聚一堂，包括 DIA 全球執行長 Ms. Barbara Lopez Kunz、DIA 理事會成員、美國 FDA、歐盟 EMA、日本 PMDA 等國的藥政法規專家學者皆蒞臨晚宴。DIA 全球執行長 Ms. Barbara Lopez Kunz 也在晚宴上讚揚台灣的努力。餐會上，嘉賓紛紛歡唱中英日文經典歌曲，氣氛熱烈，賓主盡歡。

本次行程，也藉地利之便，參訪位於紐澤西州的必治妥施貴寶藥廠(Bristol-Myers Squibb Company)，該公司於近年推出希望能取代化療的抗癌藥物—Opdivo，主打透過免疫療法，啟動病患體內的免疫系統以對抗癌症，已為該公司帶來數十億美元的營收。本次參訪其位於紐澤新州的研發實驗室，透過簡報介紹、參訪實驗室、及問答，了解該公司研發創新的理念與規劃，並對我國的快速審查機制、基因治療及兩岸策略進行意見交流。

貳、 行程表與過程紀要

一、行程表

日期	行程說明
105 年 6 月 25~26 日	桃園機場啟程至美國費城
105 年 6 月 26~30 日	參加第 52 屆 DIA 年會 王組長兆儀受邀於 6 月 29 日「Cell and Gene Therapies: Current Global Landscape」議題發表演講，講題為「Regulation of Cell Therapy Products in Asia」。
105 年 6 月 30 日下午	參訪必治妥施貴寶公司位於紐澤西州 New Brunswick Site 的研發實驗室(製劑製造、分析實驗室)。
105 年 7 月 1 日上午	參訪必治妥施貴寶公司位於紐澤西州 Lawrenceville site 的研發實驗室(動物影像實驗室、電腦模擬實驗室)
105 年 7 月 1~3 日	自美國紐華克機場返抵桃園機場

二、過程紀要

(一) DIA 會議之演說發表

王組長兆儀發表細胞治療產品管理知各國比較 (6 月 29 日，session #364) (簡報資料如附錄 1):



王組長介紹國際 (美歐日韓星)對細胞治療產品的管理及提供比較分析，並介紹我國細胞治療產品管理與審查觀點。

細胞治療產品為一種新興生技產品，對於目前尚無有效治療方式或治療效果有限的疾病，例如：退化性疾病等，提供另一類治療選擇，也為病人帶來希望。因細胞治療產品的製程與基因工程藥品、單株抗體的製程比較，所需的廠房相對精簡，製備過程相對容易，因此近年細胞研究蓬勃發展，是全球生技醫藥產業發展重點項目之一。對於如何管控並確保產品的安全、品質及有效，尤其是施用於人體後長期療效及安全追蹤機制，是各國醫藥法規主管機關所面臨的共同挑戰，也是產品製造業者在研發及生產時的重要議題。

本次會議台灣受邀以「Regulation of Cell Therapy Products in Asia」為講題，比較美歐日韓新細胞治療管理差異，並介紹台灣細胞治療產品管理法規沿革、審查法規架構、申請流程、審查重點、面臨挑戰與未來規劃。目前全球細胞治療管理大致可以分為美歐系與日系，美歐系是將細胞治療產品歸屬於生物藥品管理，必須執行臨床試驗並取得上市許可，但制定「醫院排除條件(hospital exemption)」，即在醫院單

次手術所使用細胞治療，不列入管理範疇。日系管理機制則是以「再生醫療技術」、「再生醫療產品」雙軌進行，允許醫療院所就醫生專業判斷執行細胞治療，但細胞處理場所及治療計畫需要經過事前審查，且每年必須繳交安全評估報告。韓國、新加坡或加拿大等之管理方式皆參考美歐管理方式，以產品的方式管理。台灣與各國不一樣之處在於「管理轉變」。

在食品藥物管理署(TFDA)成立前(2010年1月1日)國內細胞治療、基因治療是由醫事處以「新醫療技術方式管理(*medical practice*)」，醫生執行細胞治療需要依據醫療法提出新醫療技術之人體試驗，經人體試驗證實這種細胞或基因治療是安全、有效，經醫審會通過，新醫療技術將轉成常規醫療(*routine treatment*)，由醫師自行操作執行。例如：骨髓移植、臍帶血移植用於血液或先天性遺傳疾病治療，目前在台灣都屬於醫師自行執行的常規醫療。TFDA成立以後，所有細胞或基因治療轉由以醫藥產品(*medical product*)的概念管理，需要符合產品相關規範。這項「管理轉變」主要原因有三點：第一、細胞經過較複雜之處理過程 (例如：培養、分化等)，可能改變原來的細胞屬性，不是單純移植的概念，所以需要對製程及安全加以嚴格審查及管理。第二、不同場所培養製造出來的細胞特性不一定相同，需要個別審核、稽查甚至檢驗，確保產品品質。第三、先進國家已將經「複雜程序製造處理」細胞治療列入「生物製劑」或「醫療器材」之產品上市管理途徑，需要取得上市許可。

目前台灣雖然沒有核准細胞療產品上市，但約有 40 多件臨床試驗正在執行中。針對細胞治療產品之審查，TFDA 已成立再生醫學諮議小組提供審查及管理建議。另外，TFDA 也陸續公告細胞治療臨床試驗、查驗登記基準供業者研發之參考，未來也規劃修正查驗登記審查準則及藥事法，清楚定位細胞治療產品或是基因治療產品。

綜觀各國法規管理，對於超過最小操作(*more than minimal manipulation*)之細胞處理過程，例如：細胞培養、基因改造之細胞，大都以高規格法規審查要求管理，並且需要優良組織操作規範(*GTP*)或是優良製造規範(*GMP*)進行查核。相反的，對於最小操作(*minimal manipulation*)之細胞處理，例如：離心、簡單分離程序之細胞，風險相對低，各國管理方式略有差別。另外，學術單位對於分類上屬於醫療技術(*medical practice*)還是以醫藥產品(*medicinal product*)管理，有許多不同的意見及看法，尤其是

對於單一次手術進行之自體使用細胞，其特性類似移植概念，應以醫療技術管理為宜。隨著細胞應用於醫療陸續出現不可思議突破進展，不難發現科技會帶動法規單位審查觀點之改變與前進。

(二) DIA 會議之其他議題介紹

1. 大會歡迎致詞及主題演講

DIA 全球執行長(global chief executive)Barbara Lopez Kunz 開場歡迎大家與會，介紹今年 DIA 主旨(theme)為”全球觀點(global perspectives)”，強調 DIA 會議匯集了豐富的全球觀點，具有強大的能力與資源可以創造改變，服務人群，促進全球健康。DIA 主席(President) Dr. Sandra Milligan 也表示 DIA 的角色在於協助國際合作及對關鍵議題提供創見，希望促進醫藥產品發展及滿足病人用藥，並確認這些意見在全球化諸實現，並表示欣見日本設立的 AMED (Agency for Medical Research and Development)，橋接了日本與美國 NIH 的研究。Dr. Sandra Milligan 即將卸任，接任者 Dr. Tatsuo Kurokawa 也重複強調並鼓勵與會者，因為有機會獲取這些資源，具有改變全球健康的機會，就有責任貢獻，創造動能、阻止全球健康威脅。

今年 DIA Global Inspire Award 頒發給 Drugs for Neglected Diseases initiative (President’s Award for Outstanding Contribution to Global Health)、Dr. Toshiyoshi Tominaga (Global Connector Award)、Ms. Isabel Drzewiecki (Excellence in Service Award)。「被忽略的疾病藥物研發組織 (Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi))」是以病人需求為導向的非營利為目的之組織，其成立的宗旨為致力於研發被忽略疾病之安全(safe)、有效(effective)及可負擔(affordable)藥物，例如：嗜睡症、利什曼原蟲症、美洲錐蟲症、瘧疾、血絲蟲感染及愛滋病等，其規劃 2018 年前發展 11-13 種治療被忽略疾病之治療方法，因此 DNDi 今年獲得對世界公共衛生傑出貢獻獎。Dr. Tominaga 是日本 PMDA 國際事務組的 Associate Executive Director 負責日本 PMDA 國際事務與策略制定。他於 1987 年加入日本厚生勞動省 (MHLW)並於 2008-2009 年到美國 FDA 訓練，致力於日本及國際法規協和推動，因

此今年榮獲世界最佳溝通獎。Ms. Drzewiecki 於 2009 年從普林斯頓退休，將近 50 年的時間致力於法規業務，並且參與許多生殖、皮膚及抗感染等藥物之研發與上市，目前成立顧問公司提供新藥開發公司專業法規諮詢，今年獲得最佳貢獻獎。

隨後，精彩登場的是世界威脅基金會 (Skoll Global Threats Fund) 執行長 (chairman) Dr. Larry Brilliant 演講 “Bad Bugs, Good People, and Big Bold Ideas”。Dr. Brilliant 是著名的美國醫師、流行病學家、技術專家、作家和 Google 慈善機構的前任主管，其勇敢、前衛並且瘋狂的想法，成功協助世界衛生組織(WHO)根除天花計畫，擊敗了人類各種疾病，另外他也創立國際非政府組織，協助 20 多個國家超過 350 萬盲人恢復視力。在大會會議的主題報告，由從介紹成功的防疫歷史案例作為引言，他講述天花疫苗的開發，當時 Edward Jenner 發現擠乳女工似乎不會感染天花，所以他嘗試抽取乳牛膿汁移到人體，希望保護村民免於遭受嚴重天花感染，後來 Dr. Benjamin Rubin 自製特殊繡花針，以注射定量膿汁到人體，在當時幾乎是千夫所指的行徑，後來卻是疫苗科技的先驅，大大影響並改變了全球人類的健康。現今疫苗接種(vaccine)的字根 vacca 就是拉丁語的乳牛 cow 的意思。Dr. Brilliant 的演講非常振奮人心，他藉著開場 6 個疾病故事，鼓勵大家在面對全球新興傳染病的恐怖威脅時，積極面對挑戰，並保持樂觀的心態，不是天真(naïve)的樂觀而是見多識廣(informed)的樂觀，他激勵大家，這是我們的職責，是一種可以驕傲一輩子的工作。

2. Diamond Session 鑽石論壇

本論壇為今年新增項目，邀請全球跨領域專家，講述醫藥治療的未來及它如何影響人類生活。共有 8 項鑽石論壇議題，與會者可以聽到來自業界、學研界及政府主管機關具有創見者講述重要議題並提問討論。鑽石系列演講聚焦在整個藥品開發過程中，利益相關者之間的協同 convergence、協作 collaboration 及合作 cooperation，包括病人、付費者、管理者、學研及業界，及這些行為如何帶來更大的創新、縮短上市時間、及增加產品療效。以下重點介紹：

(1) 國際法規管理協同、協作與合作 International Regulatory Convergence, Collaboration, and Cooperation (6 月 29 日，session #201):

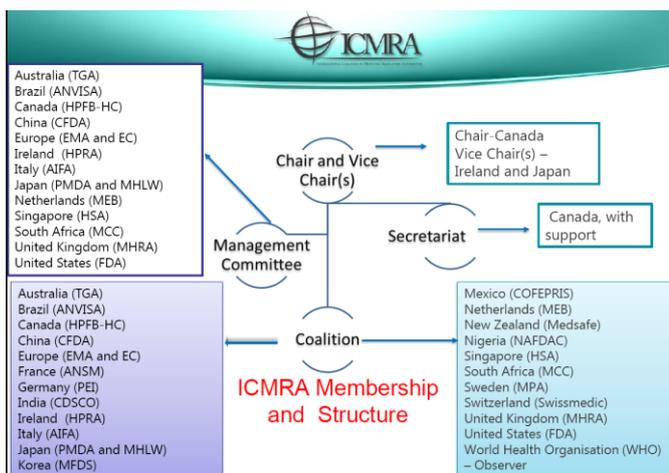
由國際法規主管機關 EMA、FDA、PMDA 分享主管機關面臨的國內及國際上的挑戰，介紹最新的國際多邊、雙邊合作計畫，討論避免重複執行、增加互信，並介紹國際組織 ICMRA(international coalition of Medicine regulatory authorities)的角色功能，最後開放提問討論。

第一階段由 EMA、FDA 及日本的主管機關代表介紹該機關面臨的主要挑戰。美國 FDA 首長 Robert Califf 講述他接任局長以來的創新優先工作，包括癌症研究、原料藥及醫材來源管理、重視審查中心對科學知識的整合與提升等措施。日本 PMDA 則重申 2014 年開始的 conditional approval 機制，允許廠商在上市 7 年內補充提供足夠的安全療效證據，目前有一件產品在這項措施下獲核准；並報告 2013 年建立的 Sakigake designation 認定機制，強調對廠商的提前諮詢輔導、協助新產品開發的機制，目前有 6 件藥品，2 件醫材、3 件再生醫療產品獲得採用這項認定審查機制；另外日本也強調與學術組織的合作關係，譬如與癌症中心、AMED (Agency for Medical Research and Development)、大學的合作關係，強化法規科學研究；並積極投入國際合作。EMA 則表示雖然英國脫離歐盟公投 BREXIT vote 的結果 (6/23)很令人意外，但短期內 EMA 的醫藥政策仍不會改變，尤其促進創新策略，譬如今年 3 月上路的 PRIME 認定機制，提供早期介入諮詢輔導與加速審查的機制，促進民眾早日獲得迫切需求用藥，至演講當日，有 27 項產品申請認定，6 項產品獲准依循此機制開發審查中，其中 3 項為 ATMP (advanced therapeutic medicinal product)產品；EMA 並表示 ATMP 產品將是未來審查的一項挑戰；另外，EMA 也說明國際合作方案，包括與 FDA 共同在促進病人參與醫藥開發 (patient engagement)，及查核互相認可的規劃。



session 201

第二階段為推銷介紹近年新成立的 ICMRA 組織架構與目標及優先策略。ICMRA 由國際 23 個主管機關自主籌設成立，WHO 目前是觀察員，目標希望能促進國際合作，達到管理協同協和，保障藥品品質安全與療效，減少主管機關的重複管理負擔、保護病人健康。目前 ICMRA 設立 3 個優先策略: (1) supply chain integrity (GMP、GTP、GDP 等 GXP 議題)；(2) Pharmacovigilance；(3) Crisis management (國際傳染病)。ICMRA 關心的議題很廣泛，又是由各國主管機關加持，加拿大擔任主席、愛爾蘭及日本為副主席，日本 MHLW 及 PMDA 分別為其會員，其他如美國 FDA、EMA、加拿大 Health Canada、澳洲 TGA、與大陸 CFDA 都是會員，使得 ICMRA 與其他國際組織如 ICH、IGDRP、IPRF、IMDRF、PICS、APEC 如何分庭抗禮或互相合作，值得期待。



ICMRA 組織架構

(2) Europe and the US: Making Outcomes-based Health Care Possible (6 月 29 日， session # 302) :

由 EMA Dr. Hans-Georg Eichler 與 FDA Dr. Gigi Hirsch 等代表，共同討論推動以公共衛生結果為基礎之醫療照護之可能性，並列舉目前國際間棘手問題開放現場投票，蒐集各界觀點。例如：新一代 C 型肝炎藥物是否應評估其治療效果所帶來公共衛生利益而給予合理的藥價及給付？醫療保險是否應該要衡量新穎之治療方式所帶來治療效益？對日益增加的罕見治療方式在目前健康管理體制下是否足以負擔？

現場聽眾一致認為對於醫療迫切需求疾病或是可以延長健康壽命的治療，醫師應主動提供病人最好的醫療，保險也應給予合理給付。從醫療科技日新月異、病人治療價值觀高漲、醫療照護逐漸被社會認同，使得人們對疾病治療的需求與期待增加，但是醫療費用卻越來越負擔不起。醫療保險業界一方面必須回應申請者降低保費訴求，另外一方面面對申請者最大化補助要求，這表示醫療保險不得不提出轉型策略。

目前健康照護面臨幾項重大挑戰，例如：如何建立醫療價值衡量與藥價審查機制、是否應該推行新一代藥價支付模式、如何鼓勵生物相似性藥品開發、用藥之療效與安全評估如何納入消費者聲音、從有限的受試者人數如何預測上市後用藥真實情況及治療價值性。一般而言，藥價評估需要考量五項因素，臨床價值、品質提升、經濟因素、病人需求、社會價值，對一個藥價決策時，除了考量臨床經濟效益，也要適時地考量成本並且聆聽各利害關係人聲音，資訊透明讓病人有絕對的選擇權。

3. 腫瘤免疫治療的臨床開發 Clinical Developments in immune-oncology, Science, current methodologies and achievements (6 月 27 日， session #113):

來自業界代表探討免疫腫瘤學治療在臨床研究開發的科學、方法與進展，闡述一般(standard)、標靶 (targeted)及最新腫瘤免疫治療(immune-oncology, I-O) 的差異，及 I-O 新的研究方向。

自從 I-O 藥品，抗 CTLA4 抗體藥品 ipilimumab 及抗 PD-1 藥品 nivolumab、抗 PD-L1 藥品 Atezolizumab 陸續核准用於黑色素細胞癌、非小細胞肺癌及尿路上皮癌等，進一步探討該類免疫檢查點(immune checkpoint)或免疫調控分子在癌症治療或控制的研究也大幅擴展，這次會議主要探討 2 種主題，(1) I-O 藥品與其他藥品的合併治療；(2) 以基因體學為基礎，研究生物標識分子(genomics-based biomarker)在 I-O 治療的運用。

合併治療包括一般化療藥品、其他標靶藥品與 I-O 藥品的合併治療，或 I-O 藥品彼此之間的合併治療。目前的研究，顯示標靶藥品治療比化療藥品提供更好的效果，單一 I-O 的單一治療又更有效、I-O 藥品的合併使用更具治療上的優勢，PD-1/PD-L1 藥品展現目前 I-O 療法最強的臨床效果，也建立了 IO 合併治療的基礎。

另外，在探究為何部分病人對於 nivolumab 的治療沒有反應的研究中，發現這些病人癌細胞缺乏 PDL-1 的表現，或表現量低，致藥品無效，在這類的病人，加上 ipilimumab 的合併治療，則可提升療效。除了 PD-L1，研究也發現病人細胞的基因配對修補(mismatch repair)的能力與 PD-1/PD-L 治療效果具相關性，這些研究顯示個人基因表現型差異，可能影響 I-O 藥品的療效。許多基因體學研究及腫瘤與免疫細胞交互作用的研究，也嘗試找出有意義(更具區別性與醫療效果)的生物標識分子(biomarker)以輔助 I-O 治療的效果，提高對於各類基因表現族群的治療效果，這些研究結果有待進一步臨床運用上的驗證。講者也提出這些生物標識分子或基因關聯性研究的挑戰包括: cutoff definition (切割點，多少表現算陽性或陰性)、應該依據表現比例或依據表現強度、細胞種類(檢視癌細胞或免疫細胞)、表現位置(在細胞表面或內部)及表現分布(區塊或分散、癌細胞中心或週圍)、癌症種類、癌細胞多樣性(heterogeneity)、切片時間、取樣位置(血液、癌細胞微環境)、取樣檢體(血液中癌細胞、癌細胞 DNA)等等，講者認為或許綜合性的分析數據結果能提供更宏觀的參考依據。總而言之，個人基因表現型差異，可能影響 I-O 藥品的療效，了解病人免疫系統的表現型與基因型 (利用基因體學研究生物標識分子)，可能提供 I-O 治療的新方向。

4. CBER 論壇 CBER Town Hall: innovation and public health response (6 月 28 日，

session #254):

CBER 成立於 1902 年，原本在 NIH 組織下，後於 1972 年併入 FDA，專管生物藥品，目前全職人員約有 1138 人。管理的產品包括過敏原、血液產品、醫療器材、基因治療產品、人類細胞組織產品、疫苗及異體移植。管理目標為鼓勵創新、促進民眾健康，並成為全球生物藥品的領導主管機關。

CBER 代表舉例說明現在管理生物藥品面臨的挑戰，例如(1) 活體病毒載體藥品洩出對環境的影響，CBER 公布了使用反轉錄病毒的指引 (Supplemental guidance on testing for replication competent retrovirus in retroviral vector based gene therapy products and during follow up of patients in clinical trials using retroviral vectors)；(2)活體生物產品的研究與管理，譬如糞便菌叢移植；(3)基因改造產品 (gene-modified products) 的使用譬如使用 CAR-T 治療急性白血病 AML。最大的挑戰在於必須一方面扶植產品開發，一方面又必須符合管理法規與目標。

其中 FDA 特別說明 CAR-T 的研究。CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell)治療方法是由患者身上分離出 T 細胞，之後以基因工程技術，將帶有 CAR 的病毒轉導至 T 細胞，使 T 細胞表面表現 CAR (為 CAR-T 細胞)，在體外大量增殖後，同時病人接受化療以降低病人的免疫功能，再將 CAR-T 細胞回輸至病人體內，理論上 CAR-T 細胞會自動尋找癌細胞，將之消滅，不過目前只有對血液腫瘤較為有效。新一代的 CAR 基因工程結構設計，運用抗體結構使與癌細胞結合更佳、使 CAR-T 在體內的存活與活性更強，CAR-T 的優點在於自體細胞，沒有排斥的問題，但最大的不良反應為可能發生的細胞因子釋放症候群 (cytokine release syndrome)，或稱細胞因子風暴(cytokine storm)，當 CAR T 進入人體，活化 T 細胞造成急性與大量的細胞因子釋放，吸引更多免疫細胞群聚並釋放更多細胞因子，這強烈的發炎反應造成高燒不退，可能引起低血壓、腎衰竭、白血球低下、凝血功能異常、呼吸衰竭等副作用，甚至造成病人死亡。另外因為病人輸注 CAR-T 前必須先經過化療降低免疫功能，這可能會造成 B 細胞再生障礙，這也是 CAR-T 治療方法上仍有待研究補救的部分，另外雖然 CAR-T 治療有有些成功治癒白血病的案例，但目前研究只對血癌有效，對實體癌仍然沒有成效，而且近期有 3 名病人死亡，FDA 已經

終止臨床試驗。CAR-T 治療仍有研究的空間，尤其安全性的研究，FDA 代表表示，目前 CBER 內部也成立了 Pilot Clinical safety database project for CAR T，希望對 CAR-T 的開發提供產品安全的管理規範。

補充說明: CAR-T 細胞治療產品在 FDA 適用 fast track designation, breakthrough therapy designation, accelerated approval 及 priority review designation.

5. 美國 FDA 與加拿大衛生部 Health Canada 合作協議論壇 FDA-Health Canada Regulatory Cooperation Council Town Hall (6 月 29 日, session #327):

美國 FDA 與加拿大 Health Canada 的互動關係已久，自 2011 年雙方開啟管理合作協議 (regulatory cooperation council, RCC)，希望可以更聰明有效地達成管理上的合作事項，目前這項合作已經進展到第 2 期，未來方向為希望更多利益相關人的參與(stakeholder engagement)。

RCC 由美國 FDA 及加拿大醫藥 (Health Canada, HC)及食品稽查(Canadian Food Inspection Agency, CFIA)簽議，希望透過管理透明化及協調，促進經濟成長與增加工作機會，它的目標在幫助美國與加拿大的公司，因為更佳的管理一致性 (alignment)，在邊境兩方更容易地做生意。這項協議尊重雙方主權，兩國各自擁有准駁權，不可損及健康安全及對方國家隱私權，也不會要求修法。這項協議對法規管理者、業界及消費者的效益在於：改善管理有效性(結合雙方專家)、提升效率(避免重複工作、可工作分享、可資訊交換)、具有同時在美加兩國核准上市的機會、加速兩國產品上市、雙重保障產品安全(雙重強制性及監視)。

第一期(2011-2014 年)在醫藥品合作的成果包括: (1)共通性電子送件入口，使用美國現行入口，廠商可以送大量電子文件到兩個主管機關；(2) common monographs for over the counter (OTC) drugs，雙方訂定非處方藥共通的管理基準包括產品使用方法、警語、適應症等規範，但實際上是只有針對抗組織胺藥品訂定共通管理基準；(3) 動物用藥新藥的同步審查，(4)接受雙方對非處方藥 GMP 的定時查核報告。第一期已經成功建立雙方對話管道與合作模式，建立知己知彼的認

知，了解有些差異的確需要重視，而合作不只是在於法規的文字相似性，還有管理體系(政策、執行、行政要求等等)，有時候利益相關人(stakeholder)的介入也是促成合作的關鍵。

FDA 與加拿大將繼續第二期(從 2014 開始)的合作，持續在醫藥品、非處方藥-防曬產品、醫材、動物用藥、食品安全的合作計畫，持續促成資訊分享、法規協同、查核基準、動物藥品的電子送件格式與同步審查等，並擴大利益相關人的參與機會。

美國與加拿大在非處方藥品管理的合作模式其實可以作為我們的參考，不是通案處理而是依品項處理，因為每一類產品有其特異性，個案檢視除了對該類藥品之安全療效要求不漏失，也可能更有效率。

6. 日本 PMDA 論壇 PMDA Town Hall (6 月 28 日，session #277):

現今法規單位面對的共同議題是如何讓藥物審查能協同(harmonization)或一致(converge)，面對新藥研發案件增加並且複雜性高，法規單位在有限的人力資源下，如何做到民眾用藥安全把關，實在需要制定創新策略，並且積極與國際法規單位合作與資源共享。2015 日本 PMDA 即訂下三大願景，法規管理創新拓展到全球、公共衛生利益最大化、積極與其他區域及國家分享智慧。因此 PMDA 成立一個亞洲訓練中心(PMDA Asian Training Center)提供各類型的訓練課程，也鼓勵亞洲國家派員駐 PMDA 長期觀摩與學習。

日本為促進創新藥品研發與上市，規劃四大項政策：第一，針對再生醫學產品實施有條件核准機制(time-limited conditional approval)。對已完成早期臨床試驗之再生醫療產品，初步證實具有療效且安全性者，日本政府得先行核准上市並規定在一定時間內(最多 7 年)須完成療效及安全再確認試驗，重新再進行評估；第二，建立諮詢輔導與審查機制(SAKIGAKE Designation)。對於日本自行研發之創新用於治療嚴重疾病之藥品，可以向 PMDA 申請 SAKIGAKE 認定，通過認定者可以適用優先諮詢(prioritized consultation)、批次審查(rolling review)、優先審查(prioritized review)；第三，加強與學術單位合作(Partnership Agreements and Science

Board)。日本 PMDA 已與 AMED(Japan Agency for Medical Research and Development)、NCC(National Cancer Center)與數個大專院校簽署合作機制，希望藉由外部專家的力量，提供新藥研發到上市各項諮詢與建議。第四，建立社群網絡共同監控藥物不良反應，並規劃未來要建立大數據(Big Data)分析平台，期望能即時提供最新安全警訊。

7. EMA 與 FDA 問答時間 EMA and FDA Question time (6 月 30 日，session #401)：

在年會接近尾聲之時，邀集 EMA 及 FDA 雙方主管齊聚一堂，在各自簡述策略規劃，及雙方共同合作的經驗與成果之後，開放與會會員發問。雙方主管來自包括國際合作、醫藥品審查、藥品監控、GMP 查核等部門單位，報告議題為(1)病人用藥可近性(Access to Medicine)，雙方分別介紹新藥加速核准機制：美國 Breakthrough Therapy、歐盟 PRIME；(2)法規科學角度看實際用藥數據(real world data)與適應性設計(adaptive pathway)；(3)病人在醫藥品開發的角色、鼓勵納入病人參與藥品開發、上市後評估等議題，以及(4)GMP 查核相互認證機制。對於有廠商提問如何增加病人在上市後監控的角色，EMA 及 FDA 都回復應系統性規劃，借助病人團體的力量與需求，協助了解最適當的用藥情形，尤其是上市後藥品交換(interchangeability)使用情形，另外，也歡迎病人向主管機關諮詢討論。

EMA 與 FDA 一向維持密切溝通聯繫，雙方定期交換審查人員，互相參與法規科學審查會議討論，在藥品審查溝通或是策略基準之訂定，或是緊急世界衛生健康事件，或是一些審查結束(predeliberation review)前的資訊與意見交流(confidential information)，希望透過緊密合作能減少審查作業負擔，並增加統整性(convergence)。另外，雙方也樂意擴大合作的法規單位，例如：日本、加拿大、澳洲、瑞士等，幫助全球醫藥發展、促進健康。

(三) DIA 會議之設立展場攤位與海報展示

今年 2016DIA 年會，參與者來自產、官、學、研及醫藥相關組織團體，超過 7 千人，設立攤位超過 470 攤位，本部與財團法人醫藥品查驗中心共同設立展示攤位，

發放文宣與影片，向國際介紹我國最新醫藥品管理及最友善臨床試驗環境，而今年以介紹我國「台灣臨床試驗資訊平台 TaiwanClinicalTrials.TW（中英雙語網站）」為主軸，具體呈現台灣臨床試驗充沛的能量，以及與國際零時差的競爭力。

「台灣臨床試驗資訊平台」對台灣醫藥生技發展具有舉足輕重的功能，它除了定期公布台灣臨床試驗重要指標資訊外，也展現台灣在產、官、學、研、醫界之臨床試驗能量和成果亮點，希望能進一步促進更多的多國多中心國際臨床試驗來台灣進行。這個網站平台，更可協助一般大眾認識臨床試驗，以及瞭解參與試驗應有的權益及保護，以增進完善臨床試驗環境。

除此之外，我國也發表「台灣的銜接性試驗現況」(Bridging Study Evaluation in Taiwan)、「台灣法規政策對臨床試驗發展的衝擊」(The Impact of Regulatory Policy on the Development of Clinical Trials in Taiwan) 兩篇海報論文。

「台灣的銜接性試驗現況」主要宣導藥品開發若進行銜接性試驗，可了解種族間對藥物反應的差異，進而能評估在不同地區的臨床試驗結果；而現在有越來越多的臨床試驗，都會納入亞洲人的臨床試驗資料，有助於評估藥物研發在不同種族的差異，我們也鼓勵國際藥廠來台灣執行臨床試驗，並爭取台灣成為亞太新藥研發樞紐、臨床試驗中心。「台灣法規政策對臨床試驗發展的衝擊」主要分析國際協合法規的實行如何影響台灣發展臨床試驗。統計結果顯示，無論從台灣執行臨床試驗的逐年增加，或者從多國多中心臨床試驗、早期臨床試驗，與醫藥先進國同步執行的臨床試驗等比較，台灣皆呈現大幅成長。而台灣有 19 家醫學中心和 128 家教學醫院執行優良臨床試驗等優勢，證實台灣具有執行臨床試驗的充分條件，可做為亞太生技醫藥產業的試驗基地；台灣執行臨床試驗的品質，可幫助藥品推到國際市場。

(四) 雙邊會談

1. 與 Health Canada 會談

Health Canada: 加拿大衛生部治療用品管理局 Therapeutic Products Directorate, Health Canada): Kimby Barton (Interim Senior Executive Director), Marilena Bassi (Interim Director, Bureau of Policy, Science and International Programs), Nancy



Shadeded (Manager, Bureau of Policy, Science and International Programs)

主要分享雙方藥政管理的異同，發現雖然可能組織架構不同，各組室分工不同，但在現今世界趨勢與氛圍裡，兩國對於藥政管理的理念是一致的，皆希望能提供民眾用藥安全；而面臨的困境也是類性的，譬如對藥品品質的要求提升

造成的可能缺藥問題、解決方式也是盡量提早接獲通報以便協助調度溝通等，藥品追蹤追溯管理與雲端資料的需求等。我方也趁機邀請派員來台參加會議-2016 APEC Good Registration Management (GRM) Regulatory Science Center of Excellence Pilot Workshop，演講分享藥品審查管理的經驗。

2. 與 MHLW / PMDA 會談



MHLW: 日本「厚生勞動省 (Ministry of Health, Labor, and Welfare, MHLW) : Nobumasa Kakashima (International Planning Director for Pharmaceuticals). Fumihito Takansashi (Deputy Director)

PMDA: 獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構 (Pharmaceuticals and Medical

Devices Agency, PMDA) : Tatsuya Kondo, Chief Executive, Tomiko Tawaragi, Chief Safety Officer, Junko Sato, Director, Office of International Cooperation, Kitahara, Division Director, Office of International Programs, Tamami Fukushi, Office of International Programs.

我方與日本 MHLW 及 PMDA 代表會談，就這次 DIA 會議重點提出討論，包括今年始成立的...對於未來國際藥品管理方向進行意見交流，並討論今、明年台日雙邊藥政大會籌備事項。

(五) 法規科學專家學者聯誼餐會(台灣之夜):

我國主辦台灣之夜法規科學專家學者聯誼餐會(台灣之夜)，於費城希爾頓餐廳(Hilton Restaurant) 舉行，駐紐約台北經濟文化代表處陳豐裕副處長及衛福部駐美衛生專員盧道揚組長也特別蒞臨，CDE 協助宴請多國賓客，約 80 多名美、加、德、日、韓、新加坡等國藥政法規官員、學者業界代表出席，包括 DIA 全球執行長 (Global Chief Executive) Barbara Lopez Kunz, DIA 董事(DIA Board of Directors) Peter Bachmann 及 EMA 駐 FDA 辦公室代表(EMA Liaison Official at the U.S. FDA) Sabine Haubernreisser 也應邀出席。我方安排餐敘及卡拉 OK 活動，在多國語言歌曲歡唱中，各國熱絡交流。海外媒體世界新聞網也到場採訪，Barbara Lopez Kunz 也讚揚我方對國際合作與法規協和促進的努力。(當地新聞媒體報導如附錄 2)。

(六) 參訪必治妥施貴寶公司研發實驗室:

本次行程參訪必治妥施貴寶公司位於美國紐澤西州的兩處研發實驗室。New Brunswick Site 有製劑廠(DP manufacturing site)、製劑開發與模擬實驗室(Drug product development modeling and simulation lab)、分析實驗室(Real Time Analytics lab)；Lawrenceville site 有動物影像實驗室(Animal Imaging facility)及電腦模擬實驗室(Simulation facility)。對方介紹公司架構、藥品開發創新策略、現況與規劃，尤其在免疫腫瘤新藥 Opdivo 的未來臨床試驗規劃及心血管、肝炎 NASH 等藥品的開發策略，對方對我國所能提供的新藥跨速審查機制極為關切，我方也表示只要是符合醫療迫切需求的藥品，皆適用優先審查機制，享有優先與快速的審查；另外，對方也詢問我國與大陸的合作與互相認可事宜，及我國對於基因治療產品的策略規劃。我方極力歡迎該公司來台執行臨床試驗與申請藥證，嘉惠我國病患。

參、心得與建議

一、心得

相較於 ICH 會議主要是探討藥品技術性審查基準與標準，DIA 可謂是國際上最重要之藥政管理會議，探討議題豐富，且不僅集結各國藥政主管機關，還有大小醫藥廠商，從開發商到大藥廠到委託公司(contract organization)，還設有展區提供各業者競相裝備競賽、各主管機關宣示管理策略的場地。今年大會開場主題演講(keynote)特別感謝藥業開發前輩在傳染病防治的熱心貢獻，讓天花在世界絕跡，並期許未來能更加控制傳染病，促進人類健康。藥品開發，“只有一次機會 (You only get one shot)!”、及“You are the enabler!”，鼓勵各界積極投入創新、建立更完善的醫藥開發與管理系統。大會最後重頭戲，FDA 與 EMA 的 QA 論壇，從所選之報告主題，可以看出現今國際上 2 個最重要的藥政主管機關的重點在於：(1)病人用藥可近性(Access to Medicine)；(2)法規科學角度看實際用藥數據(real world data)與適應性設計(adaptive pathway)；(3)病人在醫藥品開發的角色、鼓勵納入病人參與藥品開發、上市後評估等議題，以及(4)GMP 查核相互認證機制。這些觀點顯現出國際藥政領導單位的高度。今年年會也有不少以病人為藥品開發中心的議題，尤其罕藥的開發可能要搭配家屬的安置，小兒用藥可能可以設計提高持續兒童參與的活動策略等，在國際藥廠紛紛提升病人在新藥開發與臨床試驗的角色時，反觀我國在執行藥品審查與管理時，大部分時候其實也是以病人為考量的，但面對各界對國產生技醫藥產業的關注與期待，主管機關常背負極大壓力，理應廠商積極提高產品品質與證明療效安全，但其實如同 PMDA 演講所提到 death valley，從基礎研發到臨床使用，許多藥品壯志未酬先身死於這中間的死亡谷，在我國醫藥品開發領域，傾向於有開發投資意願，研究學者熱心研究，但無法想像製造規格與研究時的差異，而業界對於後續失控的金額追加投注，很容易怯步轉而在研究檢驗規格上討價還價，在檢視科學證據以保護用藥安全及正視國產現實以扶植藥業發展的天平上，主管機關是深受挑戰的。

有幸參加 52 屆 DIA 年會，收穫良多。本次王組長兆儀演講介紹細胞治療產品的各國管理架構與分析，展現我國對世界前瞻性醫療產品管理的透徹了解，及如何進

一步納入我國產業現況與民情，策略性研訂之管理策略，對於廠商的開發計畫與病患用藥有很大的幫助。加上我國近年在國際上推展藥品優良審查規範及優良送件規範，可以看到我國在藥政管理與國際合作的努力，主管機關的努力是相當值得肯定的。

本次參訪必治妥施貴寶公司，對於該公司的開發流程與製造流程的態度之嚴謹印象深刻，對於資本雄厚並且願意投注在品質安全確保措施的藥廠，深深覺得是病患的福音。對於國內藥業也有更多的期待，或許國內業藥規模不大，也沒有進軍全球的野心，所以對這些品質安全確保措施的投資有所保留，這不免令人對國內藥業發展有恨鐵不成鋼的焦慮；另一方面，也令人思索，面對相對而言是小資成本的本國製藥業，是否主管機關可以適度引用彈性管理策略。

二、建議

(一)國內廠商參與 DIA 年會

52 屆 DIA 年會有許多以病人為藥物開發為中心的論壇，與會之國際藥業代表們提供許多以人為中心的新藥開發觀點，納入病人團體的聲音，以專業與醫護人員、病人屬、及主管機關進行互動，帶動更完善的醫藥健康體系，業者代表不僅談論藥品品質、還有臨床試驗計畫，相當值得我國借鏡。我國以小型學名藥市場為主的藥業文化現況，更需要改變業界思維，導入提生產製造品質及增加病患用藥健康之概念，從而全面改變學名藥與新藥開發商的價值與使命感，提升我國醫藥健康環境，尤其 CRO 公司在台灣，不應只是藥品上市的附屬品，而是應對藥品上市具有更大輔助角色。未來我們可以多宣傳鼓勵廠商與會，把握 DIA 大會提供的教育學習機會。另外，也鼓勵 CDE 結合國內廠商或藥業公協會的力量，利用在 DIA 設立展示攤位的機會，共同宣傳我國的藥業環境與藥品品質形象。

(二)主管機關持續並擴大參與 DIA 年會

DIA 年會議題相當廣泛且有深度，討論議題豐富多元，從醫藥法規管理、新藥研發新知、臨床試驗管理、專案管理規劃，不僅提供主管機關許多新觀點與管理策略靈感，一方面是擷取各國優點的好機會，也是作為宣傳我國規劃與成果的好所在，

應持續列為重點出國計畫，在預算許可前提之下，提供多位同仁出國與會的機會，分向參加聆聽各主題論壇，或投稿壁報，將我國管理經驗與分析結果，與國際分享交流，因為對於所提供之雖然年會議題很多，不僅是法規的更新報告，更包含促進成功的軟實力課程，譬如如何招募管理罕藥的臨床試驗等議題，但聽者分身乏術，不能一一前往，儘管大會提供參加會員可以至 DIA 年會網頁下載會議簡報檔案，但解讀書面資料恐仍有未能詳實獲得正確訊息之遺憾。

另外，藉著出國之天時地利之便，積極建立雙邊會談機會，與歐、美、日等世界醫藥先進國家之藥政主管就藥品管理相關議題提出討論，實為提升我國能見度以及加強國際實質合作之良機。

(三)國內舉辦國際性醫藥法規或新藥研發等座談會議之參考

1. 可參考 DIA 模式，廣泛邀請學界代表與學生參與，從基礎培養醫藥法規科學與新藥研發的精神，開放研發公司、CRO 公司參與，增加國內研究相關議題之風氣，促進產官學之間合作，增加專業人才投入法規科學與新藥研發領域，提升國內生醫產業競爭力。

2. 運用友善、與大眾社會連結的人性科技: DIA 不愧為世界性領導組織，在籌辦此類國際大會時，交叉運用多種媒體引，除了一般大型會議皆可見到的會議手冊，DIA 還有印製專屬新聞報紙，每天早上在大會入口處發送，內容有前一天的會議重點回顧與當天的重點介紹；今年新開發 DIA Global App 供與會者下載，可分類檢索會議主題地點，完全與現代人生活習性連結，省去攜帶厚重紙本手冊的疲累，這項 APP 還有可與其他與會者即時互動交流的功能。運用 APP 是舉辦大型會議可以參考的工具。

(四) 增加主管機關與業界廠商的互動與學習

參訪必治妥公司時，該公司提到美國 FDA 也常派人到場，不僅是實地訪視，更有學習取經之實，因為對於藥品開發與產製，最能提供有效改良與管理方案的，及最能掌握最新知識並將科學知識轉換為醫藥應用的，莫過於有實際開發與產製經驗的藥廠本身，主管機關其實可以從有企業責任感的廠商，學到許多寶貴的知識與經

驗。目前本署推行的優良送件規範，希望提高廠商責任感、教育廠商送交品質一致性的優良文件以提高審查效率，另一方面，本署也推行優良審查規範，希望提升審查管理人員的審查效能，其中一要素即為“有效的溝通”，主管機關應該增加與廠商互動機會與強度，如果能增加參訪藥廠的機會，加深審查人員對藥品開發產製的了解，應能提升管理效能，在互信而非防弊抓漏的基礎上，主管機關與藥廠互助，真正達到藥品成功開發上市，嘉惠病患用藥需求的健康目標。

肆、 附錄

1. 王組長簡報



JUNE 26-30 | PHILADELPHIA, PA
The Pennsylvania Convention Center

Regulation of Cell Therapy Products in Asia

Chao-Yi (Joyce) Wang
Director, Division of Medicinal Products
Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)

A GATHERING OF GLOBAL PERSPECTIVES

Disclaimer

- The views and opinions expressed in the following PowerPoint slides are those of the individual presenter and should not be attributed to Drug Information Association, Inc. ("DIA"), its directors, officers, employees, volunteers, members, chapters, councils, Communities or affiliates, or any organization with which the presenter is employed or affiliated.
- These PowerPoint slides are the intellectual property of the individual presenter and are protected under the copyright laws of the United States of America and other countries. Used by permission. All rights reserved. Drug Information Association, Drug Information Association Inc., DIA and DIA logo are registered trademarks. All other trademarks are the property of their respective owners.

Outline

- Comparison of regulation of cell therapy
- Regulatory development of cell therapy products in Taiwan
- Future prospects

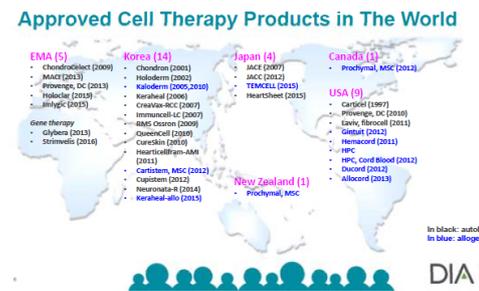
Differences in Regulation

	US	EU	JAPAN	KOREA	SINGAPORE	TAIWAN
Regulatory Agency	FDA	EMA	MHLW/PMDA	MFDS	HSA	TFDA
Regulatory Framework	• PHS Act • FD&C Act • 21 CFR	• Directive 2003/63/EC • Directive 2009/128/EC • Regulation 1264/2007	• The Act on the Safety of Regenerative Medicine (2014) • The Act on Pharmaceuticals and Medical Devices (2014)	Pharmaceutical Affairs Act (2001)	Medicines Act (2009)	Medical Care Act Pharmaceutical Affairs Act
Terminology	HCT/PTs Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products	ATMP Advanced therapy medicinal products	• Medical practices • Regenerative medical products	CTP Cell therapy products	CTT Cell and tissue therapy products	• New medical practices • Medical products
Scope	PHS 361 (no premarket approval) 1. minimally manipulated 2. homologous use 3. no combination 4. no systemic effect PHS 351 (premarket approval) ologous devices	1. Cell therapy products 2. Gene therapy products 3. Tissue-engineered products	• Cell therapy products • Cell therapy products	Cell therapy products (hematopoietic stem cells, and combination products of cells with scaffolds)	Cells, Tissues • Low risk (intended, homologous, no combination) • High risk	• Cell therapy products • Cell therapy products

Immune Cells Therapy

US	EU	Japan	Korea	Singapore	Taiwan
<ul style="list-style-type: none"> Regulated as "biologics" Clinical trials and marketing approval required. Approved product: Provenge® 	<ul style="list-style-type: none"> Regulated as "ATMP" Clinical trials and marketing approval required. 	<ul style="list-style-type: none"> Regulated as "medical practices" Protocol reviewed by committees Sites in compliance of GCTP required Annual report required. Approved protocol: ~ 3,000 (class III) 	<ul style="list-style-type: none"> Regulated as "cell therapy products" Clinical trial and marketing approval required. Approved products: Creaxiv-RCC®, ImmuneCell-LC® 	<ul style="list-style-type: none"> Regulated as "cell and tissue therapy products" Clinical trials and marketing approval required. 	<ul style="list-style-type: none"> Regulated as "biologics" Clinical trials and marketing approval required.

Approved Cell Therapy Products in The World



EMA (5)
 • Chondrolect (2009)
 • JMA21 (2013)
 • Provenge, DC (2013)
 • Isplator (2019)
 • JH1613 (2015)

Gene therapy
 • Glybera (2013)
 • Strimvelis (2016)

Korea (14)
 • Chondron (2001)
 • Indolium (2002)
 • Kalodem (2005, 2010)
 • Karahall (2006)
 • Creaxiv-RCC (2007)
 • Immunocell-1C (2007)
 • iABC-Celex (2008)
 • QuenceCell (2009)
 • Cureston (2010)
 • HeartRegen-AM (2011)
 • Cardiomax, MSC (2012)
 • Capistem (2012)
 • Neurostatin-1 (2014)
 • Karahall-aha (2015)

Japan (4)
 • JACE (2007)
 • JACE (2012)
 • TEMCEL (2015)
 • HeartSheet (2015)

Canada (11)
 • Prolym, MSC (2012)

USA (9)
 • Carpeel (1997)
 • Provenge, DC (2010)
 • Lavey, Fibrocell (2011)
 • GenMall (2012)
 • Hemocord (2014)
 • HPC, Cord Blood (2012)
 • Durocord (2013)
 • Allocated (2013)

New Zealand (1)
 • Prochymal, MSC

In black: autologous
In blue: allogeneic

Outline

- ▶ Comparison of regulation of cell therapy
- ▶ **Regulatory development of cell therapy products in Taiwan**
- ▶ Future prospects



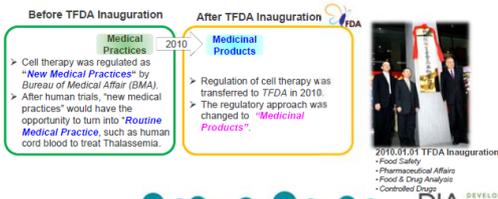
DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

The Government Agencies Regulating Cell Therapy in Taiwan



DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Regulatory Change in Taiwan



DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Reasons of Regulatory Changes

Regulatory harmonization

Many countries have considered cell therapy products as one kind of *biologics, medical devices, advanced medicinal products or regenerative products.*

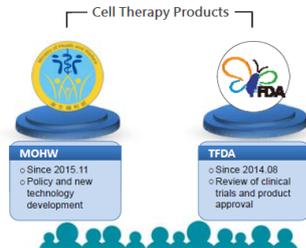
Altered relevant biological characteristics

Cells *manipulated in vitro* might be not the same with the original cells or genes. It is necessary to establish regulations to ensure manufacturing consistency.



DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Advisory Committee for Cell Therapy Products



11

DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Regulatory Framework in Taiwan

Regulatory Framework of Cell Therapy Products	
Law	Pharmaceutical Affairs Act
Regulation	Regulation for Registration of Medicinal Products Regulations on Human Trials Regulation on Good Clinical Practice (GCP) Regulation on Good Manufacture Practice (GMP)
Guidance	Guidance on Investigational Cell Therapy Products Guidance on Cell Therapy Products Application Guidance on Donor Eligibility Determination Guidance on Good Tissue Practice (GTP)



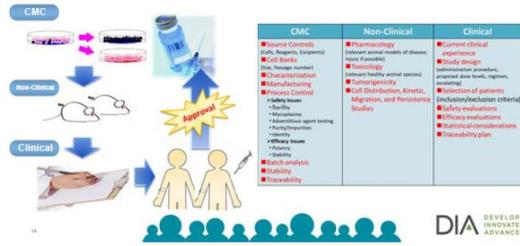
DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

GTP vs. GMP



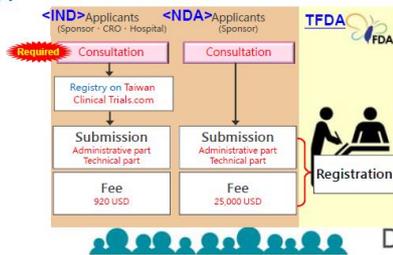
DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Points to Consider on Cell Therapy Products



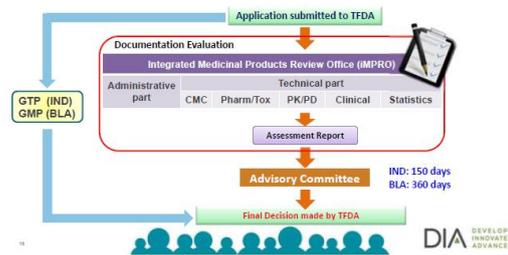
DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Application Procedure



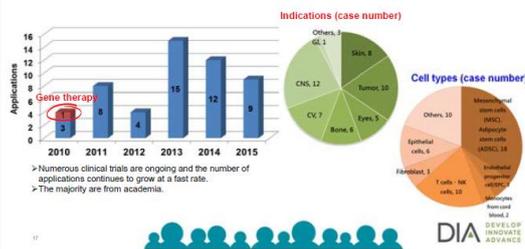
DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Evaluation Procedure



DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Current Status in Taiwan



DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Consultation Mechanism



DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Compassionate Use (treatment protocol)

- Objective** Expanded access to investigational cell therapy products for treatment use
- Scope**
 - ✓ Serious condition and no alternative treatment
 - ✓ Based on the pre-approved clinical trial protocols
 - ✓ Medical institution-initiated with adequate safety data
- Subjects**
 - ✓ For **individual patients**, including for emergency use
 - ✓ For **intermediate-size** patient populations
- Payment** **Patients may have to pay** for using the investigational cell therapy products for treatment

20 DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Outline

- Comparison of regulation of cell therapy
- Regulatory development of cell therapy products in Taiwan
- **Future prospects**

21 DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Establish Post-Approval Surveillance



22 DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Win-Win Situation

Sharing of Information, Experience and Knowledge



23 DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

Thank You

 For more information
Website is at: <http://www.fda.gov.tw>



24 DIA DEVELOP INNOVATE ADVANCE

2. 台灣之夜 ~ 當地媒體報導



第52屆「藥物資訊協會」年會日前在費城「賓州會議中心」舉行，台灣由衛生福利部食品藥物管理署、財團法人醫藥品查驗中心組成30人代表團，29日晚在希爾頓酒店舉行「台灣之夜」，包括協會國際部執行長康姿(Barbara Lopez Kunz)及多國代表80人與會，氣氛熱烈。

藥物資訊協會係由生技醫藥研發公司、製藥公司、委託研究(CRO)公司、醫藥軟硬體設備業者等組成，會員人數達1萬8000人。此屆年會有7000人參加，設有470個展覽攤位，共研討22個主題，台灣展示即將上架的「臨床試驗資訊平台」中英雙語網站，具體呈現台灣臨床試驗充沛的能量，以及與國際零時差的競爭力。

醫藥品查驗中心執行長高純琇指出，此一網站平台對台灣醫藥生技發展具有舉足輕重的功能，它除了定期公布台灣臨床試驗重要指標資訊外，也展現台灣在產、官、學、研、醫界之臨床試驗能量和成果亮點，希望能進一步促進國際臨床試驗到台灣進行。

台灣代表團在年會上報告多項重要成果，食品藥物管理署王兆儀組長接受大會邀請，以「最新的細胞及基因治療國際趨勢」(Cell and Gene Therapies: Current Global Landscape)發表演講，分享再生醫學發展的新里程碑。醫藥品查驗中心審查員苟泰威醫師的「台灣的銜接性試驗現況」、計畫管理室主任周華萍的「台灣法規政策對臨床試驗發展的衝擊」以海報論文發表。

29日的「台灣之夜」包括美、德、日、韓、新加坡、加拿大等國專家學者與會，駐紐約台北經濟文化代表處陳豐裕副處長及高純琇博士致詞歡迎，康姿執行長讚揚台灣的努力，必能強化與國際進一步合作。

